

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 467 116 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **91110528.6**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/415, A61K 7/48**

(22) Anmeldetag: **26.06.91**

(30) Priorität: **29.06.90 DE 4020739**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**22.01.92 Patentblatt 92/04**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT CH DE ES FR GB IT LI NL**

(71) Anmelder: **Bode Chemie GmbH & Co.**  
**Melanchthonstrasse 27**  
**W-2000 Hamburg 54(DE)**

(72) Erfinder: **Stäb, Franz, Dr.**  
**Bäckerstrasse 3**  
**W-2171 Echem(DE)**  
Erfinder: **Sauermann, Gerhard, Dr.**  
**Hambrook 14**  
**W-2351 Wiemersdorf(DE)**  
Erfinder: **Hoppe, Udo, Dr.**  
**Lottbeker Weg 7**  
**W-2000 Hamburg 65(DE)**  
Erfinder: **Engel, Walter**  
**Diesterwegstrasse 22**  
**W-2080 Pinneberg(DE)**

(74) Vertreter: **Dinné, Erlend et al**  
**Unnastrasse 48**  
**W-2000 Hamburg 20(DE)**

(54) **Dermatologische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an cis-Urocaninsäure.**

(57) Dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an cis-Urocaninsäure und/oder deren Derivate sowie die Verwendung dermatologischer Zusammensetzungen mit einem Gehalt an cis-Urocaninsäure zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut.

EP 0 467 116 A1

Die vorliegende Erfindung betrifft Produkte zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Dermatosen sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Präparate zur topischen Anwendung.

Dermatosen erzeugen bei den Betroffenen einen starken Leidensdruck. Die Anzahl entzündlicher oder allergischer Dermatosen steigt in den industrialisierten Ländern stetig. Untersuchungen belegen, daß berufsbedingte Hauterkrankungen dabei offensichtlich eine wesentliche Rolle spielen. Besonders Berufsdermatosen sind für die erkrankten Personen von existentieller Bedeutung, da sie in vielen Fällen einen Berufswechsel erzwingen. Zumindest aber erfordern sie verstärkte Vorsichtsmaßnahmen.

Produkte zur Behandlung dieser Erkrankungen sind an sich bekannt, insbesondere werden Antihistaminika oder Glucocorticoide eingesetzt. Zur Prophylaxe hingegen sind bislang keine geeigneten Präparate bekannt.

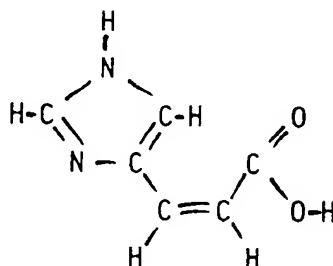
Die Zusammensetzungen des Standes der Technik, die mittlerweile in manchen handelsüblichen Formulierungen eingesetzt werden, haben jedoch einige Nachteile:

Antihistaminika verursachen bei vielen Personen Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Permanente Anwendung von Glucocorticoiden (z.B. Cortison) ist wegen vieler unangenehmer Nebenwirkungen aus medizinischen Gründen meist nicht vertretbar. Ähnliches gilt auch für die meisten sogenannten NSAID (non steroidal anti-inflammatory drugs).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit, Wege zu finden, die Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden. Insbesondere sollten Mittel zur Verfügung gestellt werden, die wirksam zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut eingesetzt werden können, ohne daß die geschilderten Nebenwirkungen auftreten.

Erfindungsgemäß werden diese Aufgaben gelöst durch dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an cis-Urocaninsäure oder deren Derivate.

cis-Urocaninsäure (auch cis-Urocansäure oder cis-4-Imidazolylacrylsäure genannt) ist durch folgende Strukturformel gekennzeichnet:



Sie hat die Summenformel  $C_6H_5N_2O_2$  und die Molekularmasse 138,12. cis-Urocaninsäure entsteht beispielsweise durch UV-Bestrahlung des trans-Isomeren, welches in der menschlichen Haut und auch im Schweiß vorkommt. Die Verwendung des trans-Isomeren als Sonnenschutzmittel ist bekannt.

Unter Derivaten der cis-Urocaninsäure werden in erster Linie verstanden ihre Ester und Salze, sowie auch die Produkte, die durch Substitution am Imidazolylrest entstehen.

Es hat sich in höchst überraschender Weise gezeigt, daß cis-Urocaninsäure antiphlogistisch wirkt, die Folgen allergischer Reaktionen mildert und in hohem Maße allergischen Reaktionen vorbeugt.

Aufgrund dieser antiphlogistischen und antiallergischen Potenz sind die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wirksam gegen Psoriasis, Neurodermitis und Kontaktdermatitis und Autoimmunkrankheiten, wie z.B. Vitiligo, Pruritus, Alopecia areata, Ichthyose sowie Atopie, bei denen ein ähnlicher Wirkmechanismus vorliegt.

In den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegt die cis-Urocaninsäure vorzugsweise in Konzentrationen von 0,00001 mg/ml - 60 mg/ml vor. Bevorzugt sind Zusammensetzungen mit Konzentrationen von 0,01 mg/ml - 2,0 mg/ml, insbesondere von 0,05 mg/ml - 1,0 mg/ml, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden topisch, auf der Haut des Patienten angewandt. Bevorzugt sind mehrere Anwendungen am Tag in einer Zeit die zur Heilung des Patienten ausreicht, z.B. 14 Tage, und in einer genügend großen Menge.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden ebenfalls topisch, auf der Haut des Patienten

angewandt, wenn Prophylaxe gewünscht ist. Bevorzugt sind mehrere Anwendungen am Tag in einer Zeit die zur Prophylaxe des Patienten ausreicht, z.B. 14 Tage, und in einer genügend großen Menge.

Erfindungsgemäße cis-Urocaninsäurehaltige Formulierungen können vorteilhaft gewählt werden aus allen gängigen Anwendungsformen, z.B. Crèmes, Gele, Lotionen, Sprays, Milchen usw. Es hat sich als  
 5 günstig erwiesen, wäßrige oder alkoholisch/wäßrige oder alkoholische oder acetonisch/wäßrige oder acetonische oder acetonisch/alkoholische Lösungen der cis-Urocaninsäure in die Formulierungen einzuarbeiten.

Es ist ferner von Vorteil, den Zusammensetzungen Hilfs- und/oder Zusatzstoffe einzuverleiben, die die Stabilität der cis-Urocaninsäure bzw. deren Derivate erhöhen oder die aus galenischer Sicht die Qualität der Zusammensetzungen verbessern oder verändern.

10 Hilfs- und Zusatzstoffe sind beispielsweise Verdicker, Füllstoffe, Farbstoffe, Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Penetrationsverstärker, Konservierungsmittel, Alkohol, Wasser, Salze, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Ganz besonders vorteilhaft ist, den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ungesättigte Fettsäuren zuzusetzen, da diese die Wirkung der cis-Urocaninsäure noch in überraschender Weise verstärken.  
 15 Bevorzugt sind dabei gamma-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, Ölsäure sowie deren Derivate, vorteilhaft die entsprechenden Ester und Salze. Die ungesättigten Fettsäuren liegen vorzugsweise in Konzentrationen von 0,2 - 2,0 Gew.-% vor, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Es ist durchaus günstig, Gemische aus cis- und trans- Urocaninsäure zu verwenden. Dabei geht die erfindungsgemäße Wirkung zwar von der cis-Verbindung aus, dennoch kann der Anwender aus den  
 20 Eigenschaften der trans-Verbindung Nutzen ziehen. Vorteilhaft ist es, das Racemat aus cis- und trans-Urocaninsäure zu verwenden (1 : 1).

Insbesondere ist es auch vorteilhaft, trans-Urocaninsäure Ultraviolettstrahlung auszusetzen, wobei ein Gemisch aus cis- und trans-Isomeren entsteht, und dieses Gemisch in die entsprechende Formulierung einzuarbeiten.

25 Ansonsten sind die üblichen Maßregeln zu beachten, die dem Fachmann bekannt sind.

Die folgenden Beispiele dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. cis-Urocaninsäure wird in den Beispielen abgekürzt als UCS.

#### Beispiel 1

30

Wäßrige Zubereitung (Gesichtswasser)	
	Gew.-%
PEG-40-hydrogenated Castor Oil	0,811
Dipropylenglycol	2,534
PEG-8	1,521
Na <sub>3</sub> EDTA	0,253
Polymer JR 125	0,025
40 UCS	0,750
Wasser VES	ad 100,000

#### 45 Beispiel 2

50

Wäßrige Zusammensetzung	
	Gew.-%
Polyfettsäureester (Cetiol HE)	16,000
PPG-3-Myristylether (Witconol APM)	1,000
Propylenglycol	3,000
Glycerin	40,000
55 UCS	0,500
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 3

5

10

Hydrogel (Polyacrylatgel)	
	Gew.-%
Acrylsäurepolymerisat (Carbopol 934)	1,000
Tris(hydroxymethylamino)methan (Tris)	1,000
Glycerin	2,000
Propylenglycol	2,000
UCS	0,050
Wasser VES	ad 100,000

15

## Beispiel 4

20

25

30

Hochwasserhaltige Zubereitung (sehr weich)	
	Gew.-%
Ceteareth (Cremophor A 25)	0,100
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	0,400
Vaseline, DAB 9	12,500
Mineralöl, DAB 9	11,000
Ceteareth-6-stearylalkohol (Cremophor A6)	6,000
UCS	0,020
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 5

35

40

Hochwasserhaltige Zubereitung (weich)	
	Gew.-%
Ceteareth-25 (Cremophor A25)	1,500
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	8,500
UCS	0,250
Wasser VES	ad 100,000

## 45 Beispiel 6

50

55

Hochwasserhaltige Zubereitung (weich)	
	Gew.-%
Ceteareth-25 (Cremophor A25)	2,000
Cetearylalcohol (Lanette O)	8,000
Vaseline, DAB 9	10,000
Mineralöl, DAB 9	10,000
UCS	0,100
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 7

5

10

Hochwasserhaltige Zubereitung (mittelfest)	
	Gew.-%
Ceteareth-25	3,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	17,000
UCS	0,175
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 8

15

20

25

30

Dünnflüssige Lotion	
	Gew.-%
Ceteareth-25 (Cremophor A25)	1,000
Ceteareth-6-stearylalcohol (Cremophor A6)	1,000
Glycerin-mono-distearat (Tegin normal)	2,000
Cetylalcohol	1,000
Isopropylmyristat	1,450
Glycerin	1,000
Polyvinylpyrrolidon	0,500
UCS	0,125
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 9

35

40

45

Dickflüssige Lotion	
	Gew.-%
Ceteareth 25 (Cremophor A25)	2,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
Mineralöl, DAB 9	5,000
Propylenglycol	3,000
Polyvinylpyrrolidon	0,500
UCS	0,300
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 10

50

55

## W/O-Crème

Gew.-%

5	Glycerinsorbitanfettsäureester (Arlacel 481)	6,000
	Mikrokristallines Wachs (Lunacera M)	1,000
	Neutralöl	3,000
10	Paraffinöl	19,000
	Magnesiumstearat	1,000
	Propylenglycol	3,700
15	Magnesiumsulfat ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ )	0,700
	UCS	1,000
	Wasser VES	ad 100,000

20

## Beispiel 11

25

## W/O-Emulsion

Gew.-%

30	Polyoxyethylen-Glycerin-Sorbitan- -Fettsäureester (Arlacel 988)	3,600
	Polyoxyethylen-Fettsäureester (Arlacel 989)	1,400
35	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	2,000
	Mineralöl, DAB 9	25,000
	Paraben-Mischung	nach Belieben
40	Magnesiumsulfat ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ )	0,700
	UCS	1,250
	Wasser VES	ad 100,000

## 45 Beispiel 12

50

55

## W/O-Lotion

Gew.-%

5	Glycerinsorbitanfettsäureester (Arlacel 481)	1,300
10	Polyoxyethylen-Fettsäureester (Arlacel 989)	3,700
	Neutralöl (Miglyol)	6,000
	Paraffinöl, DAB 9	14,000
15	Propylenglycol	3,800
	Magnesiumsulfat ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ )	0,700
	UCS	0,060
20	Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 13

25

30

35

O/W-Emulsion	
	Gew.-%
PEG-100-Stearate (Arlacel 165)	5,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
Mineralöl, DAB 9	25,000
Paraben-Mischung	nach Belieben
UCS	0,325
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 14

40

45

50

O/W-Emulsion	
	Gew.-%
Polysorbate-60 (Tween 60)	3,000
Sorbitan Stearate (Arlacel 60)	2,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
Mineralöl, DAB 9	25,000
Paraben-Mischung	nach Belieben
UCS	0,035
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 15

55

## Kationenaktive Emulsion

		Gew.-%
5	Distearyldimethylammoniumchlorid (Genamin DS AC)	5,000
	Vaseline, DAB 9	5,000
10	Isopropylpalmitat	2,000
	Cetylalcohol	1,000
	Siliconöl	0,100
	Propylparaben	0,100
15	Methylparaben	0,100
	Glycerin	4,000
	UCS	0,090
20	Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 16

25

30

35

Ionische Emulsion	
	Gew.-%
Natrium Cetearylsulfat (Emulgade F)	6,000
Mineralöl, DAB 9	25,000
Paraben-Mischung	nach Belieben
UCS	0,450
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 17

40

45

50

Ionische O/W-Emulsion	
	Gew.-%
Stearinsäure	5,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
Mineralöl, DAB 9	25,000
Paraben-Mischung	nach Belieben
Triethanolamin	1,000
UCS	0,080
Wasser VES	ad 100,000

Nachweis der durch cis-Urocaninsäure bewirkten Suppression der durch DNFB (Dinitrofluorbenzol) induzierten Kontaktallergie

55

Material und Methoden

## Versuch (1)



Testtiere: Als Testtiere wurden zehn naive, syngene weibliche Mäuse (Alter: 12 - 14 Wochen) je Gruppe in den Experimenten gewählt.

Urocaninsäure: trans-Urocaninsäure wurde von Sigma (München, BRD) geliefert. Für die Isomerisierung wurde die trans-Urocaninsäurelösung (1 % in doppelt destilliertem Wasser, mit NaOH auf pH 6,9 gepuffert) mit einer Osram Vitalux Lampe bestrahlt, wobei eine 50%-ige Umwandlung des trans- zum cis-Isomeren erfolgte, kontrolliert durch HPLC-Analyse.

Die Lösung des cis/trans-Racemates wurde durch einen 0,1 µm Millipore Filter passiert und in die Wasserphase eine O/W-Crème (1 mg Urocaninsäure / ml Crème). Die O/W-Crème ohne Urocaninsäure (Placebo) diente als Kontrolle (siehe Tabelle 3).

#### 10 Induktion und Nachweis der Kontaktallergie auf DNFB:

DNFB wurde von Sigma (München, BRD) geliefert und als Allergen benutzt, um eine Kontaktallergie (Delayed Hypersensitivity Reaction, DH) hervorzurufen. Vor der Sensibilisierung mit DNFB wurden 10 Mäuse je Gruppe während des Verlaufs von 3 Tagen täglich mit 100 µl Urocaninsäurecrème (Gruppe A) bzw. Placebo (Gruppe B) auf einer rasierten Hautfläche (6 cm<sup>2</sup>) der Bauchregion behandelt.

5 Stunden nach der letzten topischen Applikation der Crèmes wurden die Mäuse beider Gruppen durch epikutane Behandlung der rasierten Hautflächen mit je 30 µl einer 0,6%-igen DNFB-Lösung in Aceton/Olivenöl (4 : 1) sensitiviert.

20 8 Tage nach der Sensibilisierung wurden die Mäuse der Gruppe A mit 10 µl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe A II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placebocrème (Datengruppe A I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Gleichzeitig wurden die Mäuse der Gruppe B mit 10 µl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe B II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placebocrème (Datengruppe B I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Die Verteilung der behandelten Ohren (links oder rechts) wurde in beiden Tiergruppen durch Zufall entschieden.

Einen Tag darauf wurde die Dicke beider Ohren aller Gruppen mittels eines Mikrometers gemessen, um die Grundwerte zu ermitteln.

Danach wurden alle Mäuse auf der Oberfläche beider Ohren mit je 20 µl DNFB (0,5 %) behandelt. 24 Stunden später wurde die Dicke der Ohren erneut gemessen.

30 Die DH-Antwort wurde als der durchschnittliche Zuwachs der Ohrendicke je Maus berechnet (netto-Ohrenschwellung). Der Prozentsatz der DH-Suppression für die Ohren mit bzw. ohne Wirkstoffbehandlung wurde gemäß der Formel

$$35 \quad \text{DH-Suppr.} = 100 - \frac{100 * \text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe A)}}{\text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe B)}} \quad (\%)$$

40 Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde durch den Wilcoxon U-Test errechnet.

#### Ergebnisse (s. Tabelle 1):

45 Die arithmetischen Mittelwerte der Ohrendicke in beiden Mäusegruppen vor der DNFB-Behandlung waren statistisch nicht unterschiedlich. Jedoch 24 Stunden nach der DNFB-Behandlung war die Ohrendicke der Datengruppe B I (s. Tabelle 1) im Vergleich zur Datengruppe A I signifikant angewachsen.

In Datengruppe A II war die DH-Antwort im Vergleich zu Datengruppe B I hochsignifikant supprimiert (58,3 % Suppression) und im Vergleich zu den Datengruppen A I und B II signifikant supprimiert.

50 Diese Daten beweisen, daß entweder prophylaktische Behandlung mit cis-Urocaninsäure enthaltenden Formulierungen oder, falls die Sensibilisierung bereits eingetreten die Behandlung mit cis-Urocaninsäure enthaltenden Formulierungen, Schutz vor DH-Reaktionen bietet.

55

Tabelle 1: Effekt von O/W-Crèmes mit und ohne Urocaninsäure  
auf die DH-Antwort gegen DNFB

5

10

15

20

25

Daten- gruppe	von Tag 1-3 behandelt mit (Abdomen)	am Tage 11 behandelt mit (Ohr)	Ohrschwellung am Tage 13
A I	Wirkstoff	Placebo	7,96 (0,90)
A II	Wirkstoff	Wirkstoff	4,95 (0,98)
B I	Placebo	Placebo	11,87 (1,07)
B II	Placebo	Wirkstoff	7,33 (0,57)

Wirkstoff = Crème mit Urocaninsäure

Placebo = Crème ohne Urocaninsäure

30 Die Werte für die Ohrschwellung (Dickenzuwachs) wurden gemessen in  $\text{mm} \cdot 10^{-2}$ . Die Werte in Klammern bedeuten die Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Verhältnisse der Gruppen zueinander (Suppression der Ohrschwellung in %) betragen:

A I : B I = 32,1 %

A II : A I = 37,9 %

35 A II : B I = 58,3 %

A II : B II = 32,5 %

B II : A I = 8,0 %

B II : B I = 38,3 %

40 Versuch (2)

Testtiere: Wie in Versuch (1)

Urocaninsäure: Wie in Versuch (1)

45 Die Lösung des cis/trans-Racemates wurde durch einen  $0,1 \mu\text{m}$  Millipore Filter passiert und in die Wasserphase eine O/W-Crème (1 mg Urocaninsäure / ml Crème) eingearbeitet. Die Crème enthielt zusätzlich 0,75 Gew.-% gamma-Linolensäure.

Die Crème ohne Urocaninsäure, aber mit gamma-Linolensäure (Placebo) diente als Kontrolle (s. Tabelle 2).

50 Induktion und Nachweis der Kontaktallergie auf DNFB:

Vor der Sensibilisierung mit DNFB wurden 10 Mäuse je Gruppe während des Verlaufs von 3 Tagen täglich mit 100  $\mu\text{l}$  Urocaninsäurecrème (Gruppe C) bzw. Placebo (Gruppe D) auf einer rasierten Hautfläche (6  $\text{cm}^2$ ) der Bauchregion behandelt.

55 5 Stunden nach der letzten topischen Applikation der Crèmes wurden die Mäuse beider Gruppen durch epikutane Behandlung der rasierten Hautflächen mit je 30  $\mu\text{l}$  einer 0,6-%-igen DNFB-Lösung in Aceton/Olivenöl (4 : 1) sensitiviert.

8 Tage nach der Sensitivierung wurden die Mäuse der Gruppe C mit 10  $\mu\text{l}$  der Urocaninsäurecrème

(Datengruppe C II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placebocrème (Datengruppe C I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Gleichzeitig wurden die Mäuse der Gruppe D mit 10 µl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe D II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placebocrème (Datengruppe D I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Die Verteilung der behandelten Ohren (links oder rechts) wurde in beiden Tiergruppen durch Zufall entschieden.

Einen Tag darauf wurde die Dicke beider Ohren aller Gruppen mittels eines Mikrometers gemessen, um die Grundwerte zu ermitteln.

Danach wurden alle Mäuse auf der Oberfläche beider Ohren mit je 20 µl DNFB (0,5 %) behandelt. 24 Stunden später wurde die Dicke der Ohren erneut gemessen.

Die DH-Antwort wurde als der durchschnittliche Zuwachs der Ohrendicke je Maus berechnet (netto-Ohrenschwellung). Der Prozentsatz der DH-Suppression für die Ohren mit bzw. ohne Wirkstoffbehandlung wurde gemäß der Formel

$$\text{DH-Suppr.} = 100 - \frac{100 * \text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe C)}}{\text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe D)}} \quad (\%)$$

Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde durch den Wilcoxon U-Test errechnet.

#### Ergebnisse (s. Tabelle 2):

Die arithmetischen Mittelwerte der Ohrendicke in beiden Mäusegruppen vor der DNFB-Behandlung waren statistisch nicht unterschiedlich. Jedoch 24 Stunden nach der DNFB-Behandlung war die Ohrendicke der Datengruppe D I (s. Tabelle 2) im Vergleich zu Datengruppe C I signifikant angewachsen.

In Datengruppe C II war die DH-Antwort im Vergleich zu Datengruppe D I hochsignifikant supprimiert (65,6 % Suppression) und im Vergleich zu den Datengruppen C I und D II signifikant supprimiert.

Diese Daten beweisen, daß entweder prophylaktische Behandlung mit cis-Urocaninsäure und gamma-Linolensäure enthaltenden Formulierungen oder, falls die Sensitivierung bereits eingetreten ist, die Behandlung mit cis-Urocaninsäure und gamma-Linolensäure enthaltenden Formulierungen, Schutz vor DH-Reaktionen bei Allergenkontakt bietet.

Tabelle 2: Effekt von O/W-Crèmes mit und ohne Urocaninsäure  
auf die DH-Antwort gegen DNFB

5

10

15

20

25

Daten- gruppe	von Tag 1-3 behandelt mit (Abdomen)	am Tage 11 behandelt mit (Ohr)	Ohrschwellung am Tage 13
C I	Wirkstoff	Placebo	7,74 (0,87)
C II	Wirkstoff	Wirkstoff	4,02 (1,02)
D I	Placebo	Placebo	11,70 (1,01)
D II	Placebo	Wirkstoff	6,99 (0,70)

Wirkstoff = Crème mit Urocaninsäure und gamma-Linolensäure

Placebo = Crème ohne Urocaninsäure, mit gamma-Linolensäure

30

Die Werte für die Ohrschwellung (Dickenzuwachs) wurden gemessen in  $\text{mm} \cdot 10^{-2}$ . Die Werte in Klammern bedeuten die Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Verhältnisse der Gruppen zueinander (Suppression der Ohrschwellung in %) betragen:

35 C I : D I = 33,8 %

C II : C I = 48,1 %

C II : D I = 65,6 %

C II : D II = 42,5 %

D II : C I = 9,7 %

40 D II : D I = 40,3 %

Versuch (3)

Versuch auf antiphlogistische Wirkung:

Nach UV-Bestrahlung (Sol 3, Firma Hönle) wurde die bestrahlte Haut (Fläche der Bestrahlungsfenster  $1,0 \cdot 1,2 \text{ cm}^2$ , Rücken der Testpersonen) mit den Testpräparaten eingecremt.

45

(a) Testpräparat A wurde bei 14 Probanden (Alter : 31,2 Jahre (Mittelwert), Standardabweichung 7,7 Jahre) unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge  $2 \text{ mg/cm}^2$  entsprach.

50

(b) Testpräparat B wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge  $2 \text{ mg/cm}^2$  entsprach.

55

(c) Testpräparat C wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge  $2 \text{ mg/cm}^2$  entsprach.

(d) Testpräparat D wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge  $2 \text{ mg/cm}^2$  entsprach.

## Ergebnisse:

Die entstehenden Erytheme wurden 24 Stunden nach Bestrahlung visuell beurteilt:

- (a) 12 Personen: schwaches Erythem, 2 Personen: deutliches Erythem
- 5 (b) 13 Personen: deutliches Erythem, 1 Person: schwaches Erythem
- (c) 13 Personen: kein Erythem, 1 Person: schwaches Erythem
- (d) 10 Personen: deutliches Erythem, 3 Personen leichtes Erythem, 1 Person: schweres Erythem

## Versuch (4)

10

Auf die volaren Unterarme einer Versuchsperson mit Nickelallergie wurde 3 Tage lang, einmal täglich, eine O/W-Crème der Zusammensetzung E (linker Arm) und eine O/W-Crème der Zusammensetzung F (rechter Arm, Placebo) aufgetragen. Unmittelbar nach dem letzten Auftragen wurden beide Unterarme mit 20 µl einer Zubereitung aus 0,1 Gew.-% NiSO<sub>4</sub> in Vaseline behandelt. Die Reaktionen wurden 72 Stunden  
15 nach Applikation des Allergens visuell beurteilt. Wo der mit Placebo behandelte Unterarm eine deutliche allergische Reaktion zeigte, war am mit Wirkstoff behandelten Arm nur eine sehr schwache Rötung sichtbar.

## Versuch (5)

20

Eine an Psoriasis leidende Versuchsperson wurde über einen Zeitraum von sechs Wochen mit

- (5.1) einer Zusammensetzung gemäß Crème A in der Gegend um den linken Ellbogen
  - (5.2) einer Zusammensetzung gemäß Crème B in der Gegend um den rechten Ellbogen behandelt.
- Beide Ellbogen zeigten vor dem Versuch Psoriasissymptome, nämlich Plaqueformen).

25

Ergebnis: Nach sechs Wochen waren die Psoriasissymptome am linken Arm zurückgegangen, am rechten Arm waren sie unverändert geblieben.

## Versuch (6)

30

Eine an schwerer Psoriasis leidende Versuchsperson wurde über einen Zeitraum von sechs Wochen mit

- (6.1) einer Zusammensetzung gemäß Crème C in der Gegend um den linken Ellbogen
  - (6.2) einer Zusammensetzung gemäß Crème D in der Gegend um den rechten Ellbogen behandelt.
- Beide Ellbogen zeigten vor dem Versuch schwere Psoriasissymptome, nämlich Plaqueformen.

35

Ergebnis:

Nach sechs Wochen waren die Psoriasissymptome am linken Arm zurückgegangen, am rechten Arm waren sie unverändert geblieben.

40

45

50

55

Tabelle 3

Zusammensetzungen gemäß den Versuchen (1) - (6)

Die wirkstoffhaltige Crème A hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%
Ceteareth-20	3,00
Cetylstearylalcohol	8,00
Vaseline	10,00
Mineralöl	10,00
UCS	1,00
Wasser VES	68,00

Der Placebo B hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%
Ceteareth-20	3,00
Cetylstearylalcohol	8,00
Vaseline	10,00
Mineralöl	10,00
Wasser VES	69,00

Die wirkstoffhaltige Crème C hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%
Ceteareth-20	3,00
Cetylstearylalcohol	8,00
Vaseline	10,00
Mineralöl	10,00
UCS	1,00
gamma-Linolensäure	0,75
Wasser VES	67,25

Der Placebo D hatte die Zusammensetzung

5		Gew. - %
	Ceteareth-20	3,00
	Cetylstearylalcohol	8,00
	Vaseline	10,00
10	Mineralöl	10,00
	gamma-Linolensäure	0,75
	Wasser VES	68,25

Die wirkstoffhaltige Crème E hatte die Zusammensetzung

20		Gew. - %
	Ceteareth-20	3,00
	Cetylstearylalcohol	8,00
	Vaseline	10,00
25	Mineralöl	10,00
	UCS	2,00
	Wasser VES	67,00

Der Placebo F hatte die Zusammensetzung

35		Gew. - %
	Ceteareth-20	3,00
	Cetylstearylalcohol	8,00
40	Vaseline	10,00
	Mineralöl	10,00
	Wasser VES	69,00

#### Patentansprüche

- 50 1. Dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an cis-Urocaninsäure und/oder deren Derivate, insbesondere der Ester und der physiologisch verträglichen Salze.
2. Dermatologische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an 0,000 01 mg/ml - 60 mg/ml cis-Urocaninsäure.
- 55 3. Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder 2, durch einen zusätzlichen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren und/oder deren Derivate.

4. Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die ungesättigten Fettsäuren gewählt werden aus der Gruppe gamma-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, Ölsäure, sowie deren Derivate, vorteilhaft die entsprechenden Ester und Salze.
- 5 5. Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an ungesättigten Fettsäuren 0,2 - 2,0 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, beträgt.
6. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Gemisch aus cis- und trans-Urocaninsäure enthalten, insbesondere ein Racemat aus cis- und trans-Urocaninsäure.  
10 re.
7. Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß trans-Urocaninsäure Ultraviolettstrahlung ausgesetzt wird, wobei ein Gemisch aus cis- und trans-Isomeren entsteht, und dieses Gemisch in dermatologische Formulierungen eingearbeitet wird.  
15 wird.
8. Verwendung dermatologischer Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 - 5 zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen, Psoriasis, Neurodermitis und Autoimmunkrankheiten, z.B. Vitiligo, Pruritus, Alopecia areata, Ichthyose und Atopie sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut.  
20
9. Verwendung von cis-Urocaninsäure oder Gemischen aus cis- und trans-Urocaninsäure in topischen Zubereitungen.

25

30

35

40

45

50

55





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 11 0528

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 92, Nr. 22, Juni 1980, Seite 287, Zusammenfassung Nr. 185715c, Columbus, Ohio, US; S. OHNISHI et al.: "Study on urocanic acid in the human skin surface. II. Geometrical isomers and sunscreen effect", & J. SCCJ 1979, 13(2), 61-6 * Zusammenfassung *	1,2,6-9	A 61 K 31/415 A 61 K 7/48
A	ARCHIVES DE BIOCHEMIE ET COSMETOLOGIE, Band 11, Nr. 108, 1968, Seiten 21-28, Les Editions Varia, Paris, FR; J. MORELLE: "L'etat actuel de nos connaissances sur l'acide urocanique" * Seite 22, letzter Absatz - Seite 23, Absatz 4; Seite 23, Absatz 6; Seite 24, Absätze 2-5 *	1,6,7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 22 Oktober 91	Prüfer WILLEKENS G.E.J.
<div>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</div> <div>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div> <div>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</div>			